

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-289599

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

C 07 K 7/26  
A 61 K 37/43

識別記号

ZNA  
AAM  
ABL

庁内整理番号

8318-4H

⑭ 公開 平成2年(1990)11月29日

※  
審査請求 未請求 請求項の数 25 (全8頁)

⑮ 発明の名称 オクタペプチド

⑯ 特 願 平2-65511

⑰ 出 願 平2(1990)3月15日

優先権主張 ⑱ 1989年3月15日 ⑲ 米国(US) ⑳ 323777

㉑ 発 明 者 チャールズ・アール・アメリカ合衆国マサチューセッツ州01545, シュリユース  
エツク バリー, メイブル・アベニュー 191

㉒ 発 明 者 シルヴァイアンヌ・モロ アメリカ合衆国マサチューセッツ州01568, アップトン,  
ー ウェストボロ・ロード 159

㉓ 出 願 人 バイオメジャー・イン アメリカ合衆国マサチューセッツ州01748, ホブキント  
コーポレーテッド ン, ホブキント・インダストリアル・パーク, イース  
ト・アベニュー 11-5

㉔ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名  
最終頁に続く

明細書の抄写(内容に変更なし)

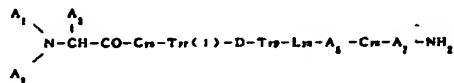
明 細 書

1. (発明の名称)

オクタペプチド

2. (特許請求の範囲)

1. 式:

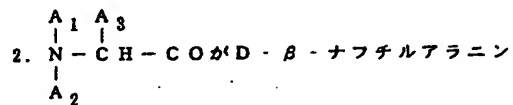


(式中、各  $A_1$  と  $A_2$  は独立的に H,  $C_{1-12}$  アルキル,  $C_{7-10}$  フェニルアルキル,  $R_1 CO$  ( $R_1$  は  $C_{1-20}$  アルキル,  $C_{8-20}$  アルケニル,  $C_{8-20}$  アルキニル, フェニル, ナフチル, または  $C_{7-10}$  フェニルアルキルである), または  $R_2 OCO$  ( $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキルまたは  $C_{7-10}$  フェニルアルキルである) である、但し  $A_1$  または  $A_2$  の一方が  $R_1 CO$  または  $R_2 OCO$  である場合には、他方は H でなければならない;  $A_3$  は  $CH_2 - A_6$  ( $A_6$  はペンタフルオロフェニル, ナフチル, ピリジル, フェニル, または o-, m-もしくは

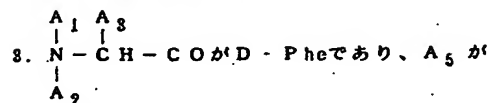
p-置換フェニル(置換基はハロゲン、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、OH または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである)である; (I) はチロシンがフェニル環の3または5炭素位置においてヨウ素化されていることを示す;

$A_5$  は Thr, Ser, Phe, Val,  $\alpha$ -アミノ酸または Ile である、但し  $A_3$  がフェニル、 $A_1$  が H、 $A_2$  が H である場合には、 $A_5$  は Val であることはできない;  $A_7$  は Thr, Trp または  $\beta$ -Nal である)

で示されるオクタペプチドまたはその薬理的に受容される塩。



である請求項1記載のオクタペプチド。



## 特開平2-289599 (2)

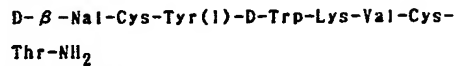
$\alpha$ -アミノ酸である請求項1記載のオクタペプチド。

4.  $A_8$  がナフチルである請求項1記載のオクタペプチド。

5.  $R_1$  が  $CH_3$  または  $C_2H_5$  である請求項1記載のオクタペプチド。

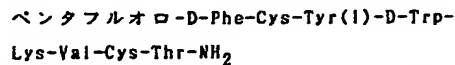
6.  $A_8$  がペンタフルオロフェニルである請求項1記載のオクタペプチド。

7. 式:



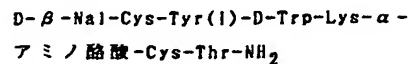
で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

8. 式:



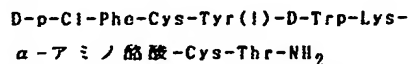
で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

9. 式:



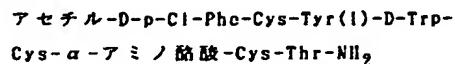
で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

14. 式:



で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

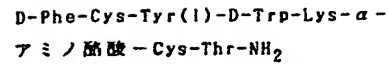
15. 式:



で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

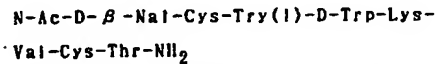
16. アミノ酸位置3にチロシン残基を有し、前記チロシン残基がその3または5の炭素位置にヨウ素原子を含む、ソマトスタチンの生物学的活性を有するオクタペプチド。

17. 請求項1または16に記載の化合物の治療有効量を薬剤学的に受容されるキャリアー物質と共に



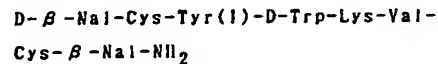
で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

10. 式:



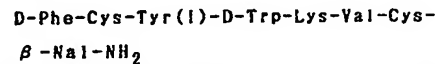
で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

11. 式:



で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

12. 式:



で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

13. 式:

含む、成長ホルモン、インシュリン及びグルカゴンの放出ならびに腺外分泌を抑制しうる治療組成物。

18. 成長ホルモン、インシュリン及びグルカゴンの放出または腺外分泌を軽減する必要がある哺乳動物の治療方法において、

前記哺乳動物に請求項1または16記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

19. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に経口投与するためのビル、錠剤またはカプセルの形態である請求項17記載の治療組成物。

20. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に経口投与するための液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

21. 前記ヒト患者の胃において前記組成物を、前記ヒト患者の小腸に前記組成物が崩壊せずに達しうするために十分な時間、胃酸から保護しうる物質で同組成物を被覆する請求項17記載の治療組成物。

22. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者の皮膚に塗布するためのクリーム、ゲル、スプ

## 特開平2-289599 (3)

レーまたは軟膏の形態である請求項17記載の治療組成物。

23. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に滴剤またはスプレーとして鼻腔内投与される液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

24. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に静脈内、皮下、非経口的または腹腔内投与するための液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

25. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に筋肉内投与するための生分解可能な接続放出性組成物の形態である請求項17記載の治療組成物。

### 3. 【発明の詳細な説明】

本発明は治療用ペプチドに関する。

天然に生成する14アミノ酸を含むソマトスタチンより少ないアミノ酸を含む同族体を含めて、成長ホルモン（GH）放出抑制活性を有する多くのソマトスタチン同族体が文献に発表されている。例えば、コイ（Coy）等の米国特許第4,485,101号（ここに参考文献として関係する）はN-末端

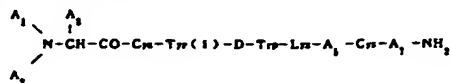
NO<sub>2</sub>、OHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルである）である；（I）はチロシンがフェニル環の3または5炭素位置においてヨウ素化されていることを示す；A<sub>5</sub>はThr, Ser, Phe, Val, α-アミノ酪酸、またはIleである、但しA<sub>3</sub>がフェニル、A<sub>1</sub>がH、A<sub>2</sub>がHである場合には、A<sub>5</sub>はValであり得ない；A<sub>7</sub>はThr, Trpまたはβ-Nalである）によって示されるオクタペプチドまたはその薬理的に受容される塩を特徴とする。

上記式において、A<sub>3</sub>が結合する炭素原子における分子の配置は、A<sub>3</sub>が置換基であるアミノ酸残基がD-またはL-配置をとりうることを示すために、記載しない。上記式において、2つのCysの間に示す結合は環化の存在を示すものである；本発明の化合物の全てにおいて、このような環化が存在するが、Cys-Cys結合線は便宜上省略する。3または5位置とは、チロシンの-OH基に対してオルト位置にある炭素原子を意味する。

本発明の好ましい化合物は

アセチル基、C-末端NH<sub>2</sub>、6位置のD-Trp及び4-位置のp-Cl-Pheを有するドデカペプチドを開示している（この場合、配位が記載されていないならば、L異性体が意図される）。

一般に、本発明は式：



〔式中、各A<sub>1</sub>とA<sub>2</sub>は独立的にH、C<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>7-10</sub>フェニルアルキル、R<sub>1</sub>CO（R<sub>1</sub>はC<sub>1-20</sub>アルキル、C<sub>3-20</sub>アルケニル、C<sub>3-20</sub>アルキニル、フェニル、ナフチル、またはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキルである）、またはR<sub>2</sub>OCO（R<sub>2</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキルまたはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキルである）である、但しA<sub>1</sub>またはA<sub>2</sub>の一方がR<sub>1</sub>COまたはR<sub>2</sub>OCOであるならば、他方はHでなければならない；A<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>-A<sub>6</sub>（A<sub>6</sub>はペンタフルオロフェニル、ナフチル、ピリジル、フェニル、またはo-, m-, 好ましくはp-置換フェニル（置換基はハロゲン、NH<sub>2</sub>、

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（[1]-BIN-23014Cとも呼ばれる）；

D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>；

ペンタフルオロ-D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>；

N-Ac-D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>；

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>；

D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>；

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>；

D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>；及び

アセチル-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>である。

他の好ましい実施態様では、治療化合物の治療有効量を薬理的に受容されるキャリアー物質

## 特開平2-289599 (4)

(治療化合物と共にミセルを形成しうる、例えば炭酸マグネシウム、ラクトースまたはリン脂質)と混合する。最も好ましいキャリアー物質はマンニトールである。このような組成物の例はヒト患者への経口投与用のピル、錠剤、カプセルまたは液体、化合物を必要とするヒト患者の皮膚に塗布するための拡散可能なクリーム、ゲル、ローションまたは軟膏、滴剤またはスプレーとして鼻腔に投与可能な液体、または静脈内、非経口的、皮下もしくは腹腔内に投与可能な液体を含む。ピル、錠剤またはカプセルは、組成物が崩壊せずに患者の小腸に達するために十分な時間患者の胃中で胃酸から組成物を保護しうる物質によって被覆することができる。治療組成物は例えばバモ酸のような親油性塩と結合したオイルエマルジョンまたは分散液として投与することもできる。治療組成物は筋肉内投与用の生分解可能な持続放出性組成物として投与することもできる。最大効力のためには、零次放出が望ましい。零次放出は移植可能なポンプまたは外部ポンプ(例えば、インフ

セッド(Infusaid)<sup>TM</sup>ポンプ)を用いて治療組成物を投与することによって得られる。

他の態様では、本発明はアミノ酸位置3にチロシン残基を有し、このチロシンはその3または5炭素位置にヨウ素原子を含む、ソマトスタチンの生物学的活性を有するオクタペプチドを特徴とする。

本発明の化合物は主としてGHの分泌を抑制し、これより軽度インシュリン及びグルカゴンの分泌を抑制する。さらに、芳香族親油性N-末端部は長時間持続性インビロ活性を提供しうる。第三アミノ酸にヨウ素を加えることはソマトスタチンオクタペプチド同族体の代謝安定性を高める。従って、本発明の同族体は長時間作用性GH抑制剤である。

本発明の他の特徴と利点は本発明の好ましい実施態様の下記の説明から及び特許請求の範囲から明らかになると思われる。

好ましい実施態様の説明オクタペプチドの構造

本発明の化合物は上記の発明の概要に記載した一般式を有する。これらは全て、位置3に3-または5-ヨード-チロシン;位置4にD-Trp;及び位置6(A<sub>5</sub>)と8(A<sub>7</sub>)に任意の変更を行すソマトスタチンのオクタペプチド同族体である。または、これらはソマトスタチン様活性を有するポリペプチドである。位置1のD-β-ナフチルアラニン及び炭素位置3または5にヨウ素原子を有するように変更した、位置3のTyrならびに位置6のValが特に活性と安定性を高める変更であることが判明した。

薬剤学的に受容される塩または錯体としてこれらの化合物を提供することもできる。好ましい塩または錯体の例は、例えば酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはバモ酸のような薬剤学的に受容される有機酸ならびにタンニン酸またはカルボキシメチルセルロースのようなポリマー酸との塩または錯体、及び例えばハロゲン化水素酸

(hydrohalic acid)(例、塩酸)、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩である。

オクタペプチドの合成

本発明のオクタペプチドの合成の例を下記に述べる。一般に、オクタペプチドを合成し、次に位置3にヨウ素化チロシンを形成するための幾つかの方法のいずれかによってヨウ素化する。

1種類のオクタペプチドの合成は次の通りである。本発明の他のオクタペプチドとソマトスタチン様化合物は次の合成方法を当業者の能力の範囲内で適当に変更することによって、製造することができる。

D-β-ナフチルアラニン-Cys-Tyr  
(I)-D-Trp-Zys-Val-Cys-Thr-  
NH<sub>2</sub>調製の第1工程は、次のような、中間体  
t-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフチル  
アラニン-S-メチルベンジル-Cys-Tys-  
D-Trp-N<sup>E</sup>-ベンジルオキシカルボニル-  
Zys-Val-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-  
D-Trp-N<sup>E</sup>-ベンジルオキシカルボニル-

## 特開平2-289599 (5)

Zys - Val - S - メチルベンジル - Cys - O -  
ベンジル - Thr - ベンズヒドリルアミン樹脂の調  
製であった。

クロリドイオン形のベンズヒドリルアミン -  
ポリスチレン樹脂〔ベガ バイオケミカルス社  
(Vega Biochemicals, Inc.)〕を次の反応サイク  
ルを実施するようにプログラムしたベックマン  
(Beckman)990Bペプチド合成装置の反応器に装入  
した；(a)塩化メチレン；(b)塩化メチレン中33  
%トリフルオロ酢酸（1分間と25分間の各々に対  
して2回）；(c)塩化メチレン；(d)エタノール；  
(e)塩化メチレン；(f)クロロホルム中10%トリ  
エチルアミン。

中和した樹脂を塩化メチレン中でBoc - O -  
ベンジル - スレオニン及びジイソプロピルカルボ  
ジイミド（各1モル）と共に1時間攪拌し、生成  
したアミノ酸樹脂を次に上記洗浄プログラムの工  
程(a)～(g)に通して循環させた。次のアミノ酸  
(1.5mmol)を次に連続的に同じ方法によって結  
合させた；Boc - S - メチルベンジル - Cys。

Boc - Val, Boc - Ne - ベンジルオキシカルボ  
ニル - リシン, Boc - D - Trp, Boc - Tyr,  
Boc - S - メチルベンジル - Cys, Boc - D -  
β - ナフチルアラニン。

樹脂を洗浄し、乾燥させ、次にアニソール（4  
ml）及び無水フッ化水素（36ml）と0℃において  
混合し、45分間混合した（チオアニソール、トリ  
フルオロ酢酸及びトリフルオロメタンスルホン酸  
を1：90：9の比で6時間用いることもできる）。  
過剰なフッ化水素を乾燥窒素流下で迅速に蒸発さ  
せ、沈殿した遊離ペプチドをエーテルで洗浄した。  
次に粗ペプチドを90%酢酸 800mlに溶解し、これ  
に永久的な褐色が生ずるまでメタノール中のI<sub>2</sub>  
を加えた。この溶液を次に1時間攪拌してから、  
溶液を減圧下で除去した。生成した油状物を少量  
の50%酢酸に溶解し、セファデックスG - 25カラ  
ム(2.5×100mm)にかけて溶離させた。UV吸収  
と薄層クロマトグラフィーによって主要成分を含  
む分画をプールし、蒸発させて少量にし、ホワ  
ットマン(Whatman)LRP - 1オクタデシルシラン

(15～20μM)のカラム(2.5×50cm)に供給した。

カラムを水中 0.1%トリフルオロ酢酸中のアセ  
トニトリル10～50%の線状傾斜で溶離した。分画  
を薄層クロマトグラフィーと分析用高性能液体ク  
ロマトグラフィーとによって調べて、最大純度が  
得られるようにプールし、任意に例えば酢酸塩ま  
たはリン酸塩のような、種々な塩も調製した。こ  
の溶液の水からの凍結乾燥をくり返して、生成物  
170mgを白色のふわふわした粉末として得た。

生成物はHplcとTlcによって物質であること  
が判明した。酸加水分解物のアミノ酸分析はオク  
タペプチドの組成を確認した。次にオクタペプチ  
ドを次のようにヨウ素化した。

#### オクタペプチドのヨウ素化

下記の方法は位置3にアミノ酸チロシンを含む  
上記ソマトスタチン同族体のヨウ素化に用いるこ  
とのできる方法の例である。例えば、ヨウ素化は  
(a)クロラミン - T / NaI；(b)ラクトペルオ  
キシダーゼ - グルコースオキシダーゼ (LP -  
GO) / NaI；(c)ラクトペルオキシダーゼ -

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (LP - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) / NaI；(d)エンチ  
モビーズ (Enzymobeads) (固定LP - GO) /  
NaI (バイオ - ラド ラボラトリーズ (Bio -  
Rad Laboratories) から購入)；(e)ヨードビー  
ズ (Iodobeads) (固定クロラミン - T) NaI  
(ピアスケミカルカンパニー (Pierce Chemical  
Company) から購入)；(f)ヨードゲン (Iodogen) /  
NaI；(g)ヨウ素 / KI；及び(h)一塩化ヨウ  
素を用いて実施される。

ヨウ素化後、ヨウ素化生成物を例えばHPLC  
によって精製して、チロシンのニョウ素生成物及  
び未反応出発物質を目的のヨウ素化オクタペチ  
ドから分離する。

オクタペプチドBIM - 23014 Cのクロラ  
ミン - T / NaIヨウ素化を示す特別な例を下記  
に述べる。

BIM - 23014 C (0.22mmol) 250mgを500ml  
エーレンマイヤーフラスコに入れ、0.05Mリン酸  
塩緩衝液(pH7.4)中のヨウ化カリウム87.3ml  
(87.3mg, 0.44mmol)を加えた。0.05Mリン酸塩

## 特開平2-289599 (6)

(pH7.4)160mlをさらに反応器に加え、全てのペプチドが溶解するまで攪拌した。リン酸緩衝液(pH7.4)に溶解したクロラミン・T 150ml (0.17 mmol)を反応器に加え、連続的に3分間回転させた。0.014Mチオ硫酸ナトリウム溶液20mlを加えることによって反応を停止させた。最後に、氷酢酸 1.5mlを加え、溶液をろ過した。

精製のために溶液(〜250ml)を分取HPLCカラムに注入し、次のような傾斜法で分離させた。HPLC機器はセプテック(Septeck)800STであり、カラムはヴァイダク(Vydac)15〜20 $\mu$ C<sub>18</sub>カラムであった。移動相はA (0.05M NH<sub>4</sub> OAc, pH4.5)とB (0.05M NH<sub>4</sub> OAc, pH4.5とCH<sub>3</sub>CN (1:1の比))であり、傾斜は45分間にわたって30% Bから75% Bまでに構成し、次に75% B、10分間であり、流速度は約30ml/分であった。進行は228nmの $\lambda$ を用いてフォローした。6分画を回収し、HPLCによってオクタペプチド含量に関して分析した。目的のオクタペプチドを主として含む分画を一緒にして、高真空下

において回転蒸発によって低量(〜80ml)になるまで蒸発させた。

生成した液体を前記のような条件を用いて、最終精製のために分取HPLCカラムに再び負荷させた。6分画を回収し、HPLCによって含量を分析した。1分画がオクタペプチドを含み、これを回転蒸発によって約100mlに濃縮し、500mlブクナーフラスコ(Buchner flask)に移し、凍結し、24時間凍結乾燥した。サンプルをH<sub>2</sub>O 50mlに再溶解し、再び48時間凍結乾燥した。ふわふわした白色粉末である最終生成物(190mg)をラベル貼布サンプル保存びんに入れ、栓をし、-20℃において保存した。生成物は(I)-BIM-23014Cである。

(I)-BIM-23014C 1.2mgを生理的食塩水(saline) 1.0mlに溶解し、HPLCによって純度を分析した(移動相は0.05M NH<sub>4</sub> OAc (pH4.6)とCH<sub>3</sub>CN (6:4の比))であり、流速度は1.0ml/分であり、進行は5 $\mu$ C<sub>18</sub>ヌクレオシル(Nucleosil)カラム上で228nmの $\lambda$ によ

てフォローした)。3重反復5 $\mu$ l注入を実施し、主要ピークの平均純度を98.8%と算出した。6.8 min.の主要不純物(1.2%)は非ヨウ素化BIM-23014であることが判明した。

式：ペンタフルオロ-D-Pho-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, D-Pho-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, N-Ac-D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys-Val-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>, D-Pho-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys-Val-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>; D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-p-Cl-Pho-Cys-Tyr (I)-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; 及び炭素位置3または5におけるチロシンにヨウ素置換基を有するアセチル-D-p-Cl-Pho-Cys-Tyr

(I)-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>を有する本発明のオクタペプチド類を上記方法と同様な方法に従って製造した。

## 用 途

哺乳動物(特にヒト)に投与(例えば、経口的、局所的、静脈内、持続放出性生分解可能な形態での非経口的、鼻腔内投与または坐薬として)した場合に、これらの化合物はGH放出の抑制に有効であり、これより軽度にはインシュリン、グルカゴンの分泌及び肝外分泌を抑制するのに有効であり、また中枢神経系に治療的に影響を及ぼすのに有効である。

これらの化合物は哺乳動物(例えば、ヒト)にソマトスタチンに用いられる用量で、またはこれらの方が効力が大きいために、この用量より少ない量で投与することができる。本発明の化合物は癌、特に成長ホルモン依存性癌(例えば骨、軟骨、肝臓(内分泌、外分泌)、前立腺または胸部癌)の治療に、末端巨大症の分泌過多もしくはこれに関連した分泌過多内分泌状態、または緊急患者及

特開平2-289599 (7)

び肺炎もしくは下痢を罹患した患者における出血性潰瘍の治療に用いることができる。これらの化合物は糖尿病の治療及び肝硬変または肝炎に罹患した患者の肝臓を保護するために用いることができる。これらの化合物はある一定のアヘン剤レセプタに特に作用することによって痛みを和らげる鎮痛薬としてまた潰瘍治療用の胃細胞保護性化合物として、アルツハイマー病の治療にも用いることができる。これらの化合物はある種のキノコ中毒の治療にも用いることができる。

これらの化合物は糖尿病性網膜症の治療にも用いられる。これらの化合物の抗癌活性は例えば表皮成長因子のような癌関連性成長因子にこれらの化合物が拮抗しうることに関係する。

内分泌反応の抑制の他に、これらの化合物はオート/パラミン (auto/paramine) 成長因子の放出抑制するまたはこれらの因子の効果を弱めることによって、抗増殖剤として作用しうる。

これらの化合物は哺乳動物（例えばヒト）に 0.01~50mg/kg/日、好ましくは 0.1~5mg/

kg/日の用量で投与することができる。

他の実施態様も特許請求の範囲に含まれる。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三  
(外4名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 37/43

識別記号

ACL  
ACS  
ADP  
ADQ  
ADU  
AEE

庁内整理番号

8615-4C

// C 07 K 99:60

特開平2-289599(8)

## 手続補正書

平成 2 年 5 月 17 日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示  
平成 2 年特許願第 65511 号
2. 発明の名称  
オクタペプチド
3. 補正をするもの  
事件との関係 特許出願人  
住 所  
名 称 バイオメジャー・インコーポレーテッド
4. 代 理 人  
住 所 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号  
新大手町ビル 206 区  
電 話 270-6641-6  
氏 名 (2770) 弁護士 湯 浅 恭 三
5. 補正の対象  
出願人の代表者名を記載した願書  
委任状及訳文  
タイプ印書により浄書した要約書
6. 補正の内容  
別紙の通り(尚、明細書内容には変更なし)

